

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1958

THÈSE

N°

200

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BEAUTEMPS Gilles René Pierre

Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Vaucresson (Seine-et-Oise)

le 29 décembre 1930

Présentée et soutenue publiquement le

1958

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DE LA MALADIE
OSSEUSE DE PAGET

Président : M. Lucien de GENNES, Professeur

JONNART, Imprimeur-Editeur
179-181 RUE DE NOISY-LE-SEC
LES LILAS (Seine)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1958

THÈSE

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BEAUTEMPS Gilles René Pierre

Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Vaucresson (Seine-et-Oise)

le 29 décembre 1930

Présentée et soutenue publiquement le

1958



CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DE LA MALADIE
OSSEUSE DE PAGET

Président : M. Lucien de GENNES, Professeur

JONNART, Imprimeur-Editeur

179-181 RUE DE NOISY-LE-SEC

LES LILAS (Seine)

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN

Léon BINET.

Membre de l'Institut.

ASSESEUR

Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie pathologique		DELARUE (A.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	QUENU (J.)
	Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicales réparatrice et orthopédique		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		de GAUDART-d'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MONOD (R.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais	DE GENNES (L.)
	Cochin	MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		
Clinique de neuro-chirurgie		BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	Port-Royal	LAGOMME (M.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique		LANTUEJOUL (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		RENARD (G.)
Clinique de pneumo-ptisiologie		AUBIN (A.)
Clinique psychiatrique infantile		BERNARD (E.)
Clinique de puériculture		HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale		LELONG (M.)
Clinique stomatologique		COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale		SENEQUE (J.)
Clinique urologique		LEMAIRE (A.)
		FEY (B.)

Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.)	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
	pr. s. ch.	Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
	CABROL (C.)	Neurologie	LERMITTE (F.)
	DEBEYRE (J.)		
Anatomie pathologique	OLIVIER (G.)		
	GAUTHIER-VILLARS		
	(Mlle P.) pr. s. ch.	Obstétrique	GRASSET (J.)
	BUSSER (F.)		LE LORIER (G.)
Bactériologie	GOUYGOU (Ch.)		LEPAGE (F.)
	NEVOT (A.)		MERGER (R.)
	pr. s. ch.		MORIN (P.)
	CHRISTOL (D.)	Ophtalmologie	RAVINA (J.)
Biochimie médicale	ETTORI (J.)		ROBEY (M.)
	pr. s. ch.		BREGET (P.)
	DESGREZ (P.)		DESVIGNES (P.)
	POLONOVSKI (J.)	Orthopédie	JUDET (R.)
Biologie médicale	SCHAPIRA (R.)		
	BOURLIERE (F.)	Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.)
	DUPERRAT (F.)		MADURO (R.)
	TUCHMANN-	Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Embryologie	DUPLESSIS (H.)		CHABAUD (A.)
			ABOULKER (P.)
	COUJARD (R.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	N....		BAUMANN (J.)
Histologie	N....		CAUCHOIX (J.)
	CORNET (A.)		DUBOST (C.)
	BOYER (J.) pr. s. ch.		FAUREL (J.)
	DEPARIS (M.)		FLABEAU (F.)
Hygiène	pr. s. ch.		GERMAIN (A.)
	BASTIN (R.)		GOSSET (J.)
	DEROBERT (L.)	Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
	pr. s. ch.		LORTAT-JACOB (J.)
Maladies infectieuses	GAULTIER (M.)		MATHEY (J.)
	HADENGUE (A.)		OLIVIER (Cl.)
			POILLEUX (F.)
			THOMERET (G.)
Médecine légale			VERNE (J.M.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551516_0075

A MON PERE

A MA MERE

*En témoignage de respect
et de remerciements*

A MES PARENTS

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN de GENNES,

Professeur à la Faculté de Médecine,

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a fait le très grand
honneur de bien vouloir accepter
la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL ALBEAUX-FERNET,

Médecin des Hôpitaux de Paris,

qui, par ses conseils,
son enseignement, m'a permis
de mener à bien cette tâche.

A MES MAITRES D'EXTERNAT
(1954-1958)

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCHAND,

Electro-radiologiste de l'Hôpital Lariboisière.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RUDLER,

Professeur de la clinique chirurgicale de Genève.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MERCADIER,

Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR KREISS,

*Professeur à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux de Paris.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LANTUEJOUL,

*Professeur à la Faculté,
Accoucheur des Hôpitaux de Paris.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TURPIN,

*Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux de Paris.*

Hommages respectueux de
profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GELINET,

A MONSIEUR LE DOCTEUR TESTU,

dont les conseils m'ont été précieux.

AVANT-PROPOS

Décrite en 1876, la maladie osseuse de Paget fut une maladie longtemps peu connue.

Il faut attendre la conception récente de Fuller Albright pour obtenir une description valable, tant du point de vue clinique que radiologique et biologique.

Un point cependant reste obscur : le traitement de cette affection.

Albright écrivait :

« Nous connaissons parfaitement la clinique, la radiologie, la biologie, de la maladie osseuse de Paget, mais le traitement s'est jusqu'à présent, révélé bien décevant ».

Nous avons eu l'occasion dans le Service de notre Maître ALBEAUX-FERNET de voir de nombreux cas de maladie de Paget ; nous en avons suivi l'évolution et nous nous proposons d'apporter ici les résultats de nos observations concernant le traitement de cette maladie en choisissant un certain nombre d'observations.

HISTORIQUE

Il semble bien que la maladie ait existé dans les temps les plus anciens. Le crâne de Néanderthal du South Kensington Museum paraît en être atteint ; des ossements pagétiques ont été retrouvés dans les cavernes du Massif Central (P. Sarradon), mais la connaissance en tant qu'entité clinique n'excède pas trois quarts de siècle.

C'est en effet en 1876 que Sir James Paget de l'Hôpital de Saint-Barthélémy présenta à la « Medico Chirurgical Society of London » un gentleman de bonne famille, vieux avant l'âge et dont les os des membres inférieurs s'étaient arqués peu à peu ; le crâne devenait chaque année plus large si bien qu'il était obligé de changer constamment le casque qu'il portait au titre de membre du corps de Yeomanry.

Le décès de ce « gentleman » permet à Paget, aidé du Docteur Butling pour l'histologie et du Docteur Russel pour la chimie des os, d'en fixer ses limites anatomopathologiques et de la définir.

« Les os touchés deviennent épais et lourds, mais en même temps leur structure subit un tel remaniement que ceux d'entre eux qui ont du poids à supporter ou ont à résister à de fortes pressions musculaires sont courbes et déformés ».

Recklinghausen (1891) dans un court volume publié au jubilé de Virchow consacre la première partie à l'ostéite fibreuse ou déformante, mais cet auteur confond la maladie de Paget et l'ostéose parathyroïdienne, créant la confusion parmi les maladies osseuses là où Paget avait commencé à mettre de l'ordre.

Il faut alors attendre les travaux d'Erdheim (1906) pour séparer définitivement l'ostéite déformante de la maladie osseuse de Recklinghausen.

Les premiers travaux français remontent à Loncereau (1883), Schiff et Vulpian, Thiberge (1890), Lannelongue et Fournier (1903) et surtout Dieulafoy (1905) et la thèse encore classique de Vincent (1904).

C'est à Béclère que nous devons les premières constatations radiologiques.

Hunter et Kay (1929) démontrèrent l'augmentation considérable des phosphatases plasmatiques.

Bodanski (1931) en apporte une méthode de dosage toujours classique.

Enfin c'est à Schmorl (1926) que nous devons la mise au point histologique.

CHAPITRE I

CLINIQUE

A l'heure actuelle la maladie osseuse de Paget est parfaitement connue sous son aspect clinique.

C'est une polyostéopathie chronique progressive caractérisée dans sa forme typique par :

1) — L'hypertrophie et la déformation de plusieurs os, en particulier des os longs, du crâne, du bassin et du rachis.

2) — L'aspect « ouaté », floconneux et massif des os atteints avec bouleversement architectural objectivé par les clichés.

3) — L'augmentation notable des phosphatases alcalines sanguines.

4) — La coexistence de troubles viscéraux notamment de troubles cardio-vasculaires et assez souvent nerveux.

5) — Une évolution lente entrecoupée de poussées évolutives ; la mort étant le fait de complications vasculaires, nerveuses, plus rarement d'une dégénérescence sarcomateuse.

Le début est extrêmement insidieux.

La maladie peut évoluer pendant cinq ans, voire même dix ans sans inquiéter le malade.

Le plus souvent lorsqu'on est amené à voir les malades, hommes en général de quarante à cinquante ans, ceux-ci se plaignent de douleurs assez vagues survenant à la station debout prolongée ou à la marche.

Ces douleurs sont localisées le plus souvent dans la région lombosacrée et dans les membres inférieurs entraînant des troubles de la statique et des difficultés à marcher.

Dans d'autres cas, la maladie commence par une déformation osseuse qui s'installe progressivement, les tibias s'incurvent, le tour de tête augmente : c'est le signe si bien décrit par Paget : « la tête qui grossit » — « le chapeau qui devient trop petit ».

Plus rarement une lésion radiologique découverte fortuitement, une fracture pathologique, l'installation de bourdonnements d'oreilles avec vertige et diminution de l'acuité auditive, seront les premiers symptômes.

Quelle qu'en soit la manifestation initiale, c'est seulement l'examen radiologique du squelette dans son ensemble, le dosage systématique des phosphatases dites alcalines qui permettront de mener à bien le diagnostic d'une affection variable dans ses symptômes initiaux et toujours très insidieuse.

Des années sont habituellement nécessaires pour que cette déformation attire l'attention.

L'aspect clinique du Paget avancé est totalement différent et impose le diagnostic dès l'inspection du malade.

Le crâne est énorme et déformé, déformation liée à une hypertrophie diffuse avec saillie des bosses pariétales mais la face est respectée.

Le dos est largement voûté ; Cyphose à grand rayon, la tête entre dans les épaules.

Le ventre est large, le bassin s'est en effet élargi, souvent les deux épines iliaques antérosupérieures ne sont plus à la même hauteur du sol.

Les jambes sont énormes, arrondies, raccourcies ou incurvées, en parenthèse ou en lame de sabre, faisant paraître les membres inférieurs exagérément courts et gênant à la marche.

Les bras apparaissent plus longs, par suite du tassement du reste du corps.

Le bassin est porté en arrière pour faire contre-poids à l'avancement et à la chute du crâne en avant.

C'est la station debout typique du singe ; l'aspect simiesque caractéristique du Paget généralisé et très avancé.

Au niveau des segments des membres pagétiques existent des troubles vaso-moteurs :

- Coloration rose des téguments.
- Elévation de la température locale.
- Augmentation importante de l'indice oscillogométrique.

Quand la maladie touche le crâne on remarque des artères temporales sinueuses et dilatées.

Ces manifestations sont les témoins du syndrome sympathique répondant à l'augmentation considérable du débit sanguin des os qui se présentent au niveau de la trame osseuse comme une sorte de shunt artério-veineux.

RADIOLOGIQUEMENT

Les signes radiologiques sont particulièrement instructifs et doivent être recherchés d'emblée.

Il faut savoir qu'il s'agit de lésions localisées limitées à un seul os ou à de nombreuses parties du squelette mais qu'il existe toujours une mince ligne de démarcation entre l'os malade et l'os sain.

Ils montreront des modifications de la structure osseuse :

1) — Une hypertrophie des os, nette au palpé, évidente à la radio. Qu'ils soient longs ou plats, ils paraissent avoir doublé ou triplé de volume.

2) — Un remaniement architectural.

La corticale est épaissie tandis que la cavité médullaire s'aminçit, la séparation entre les deux s'efface.

La trabéculatation osseuse se modifie, les travées sont plus épaisses, plus nombreuses donnant à l'os une structure filamenteuse.

Les travées ont perdu leur orientation normale, sont disposées sans ordre d'une façon assez anarchique.

La densité osseuse est irrégulière, des plages de décalcification voisinent avec des plages denses, et l'ensemble prend un aspect ouaté et cotonneux.

A l'extrême, cette dissociation réalise des aspects géodiques qui, ainsi que le montre Lièvre, ne sont pas rares et ne doivent pas faire parler de cette soi-disant maladie de Recklinghausen.

3) — Des anomalies de morphologie.

Si la morphologie des os dans l'ensemble est conservée, on note fréquemment une manifeste exagération du contour des os longs.

— Aspect en fuseau de sabre des tibias,

— Aspect en yatagan des fémurs :

anomalie paraissant résulter des pressions physiologiques sur un os ramolli devenant ainsi plus malléable.

4) — Des variations topographiques.

a) — *le Rachis.*

Les vertèbres peuvent être atteintes et ceci avec une assez grande fréquence.

Elle présentent une dissociation trabéculaire.

Les trabécules verticaux du corps vertébral sont seuls conservés alors que les trabécules transversaux sont déformés et écartés les uns des autres. Ils se dessinent nettement sur un fond clair décalcifié.

Les vertèbres pagétiques apparaissent aplaties, élargies transversalement débordant latéralement, leurs voisines restant saines.

Parfois une de leurs bases supérieures ou inférieures a subi un début d'effondrement. Les angles somatiques peuvent alors présenter des « becs de perroquets ».

Parfois elle paraît bordée en cadre comme si le centre était vide, c'est-à-dire, que si l'opacité est globalement augmentée, elle prédomine à la région sous-corticale du corps vertébral et tout spécialement sous les plateaux vertébraux.

Ailleurs enfin les contours sont irréguliers, encochés.

Notons enfin que les disques sont toujours respectés et que ce sont les vertèbres lombaires qui sont le plus fréquemment touchées.

LE BASSIN

Il est fréquemment touché et cela précocement en dehors des modifications structurales, du type ouaté ou filamenteux, qui intéressent surtout les os iliaques dont les ailes sont évasées et élargies.

Trois particularités sont fréquemment notées :

une arthrose coxofémorale.

une protrusion acétabulaire par déformation osseuse.

une déformation d'un ou des deux trous obturateurs.

LES MEMBRES

Les os sont rarement atteints sur toute leur étendue et rappelons ici la mince ligne de démarcation entre l'os malade et l'os sain.

Par ordre de préférence sont touchés : le tibia, le fémur, les os des membres supérieurs.

Il est classique de rappeler que le péroné est souvent respecté.

LE CRANE

L'atteinte se localise sur la voûte et la base. La voûte est augmentée de volume dans son ensemble avec épaissement des tables internes et externes.

Deux aspects peuvent dominer :

- Un aspect flou des contours ;
- Des zones de décalcification.

La base est modifiée par la pression de l'os ramolli et, concave elle devient convexe réalisant la convexo-basie.

BIOLOGIQUEMENT

- Le calcium est normal
- Le bilan calcique est normal
- Le phosphore est normal
- Les phosphatases alcalines sont considérablement augmentées. C'est un signe constant, elles peuvent aller jusqu'à 120 U Bodansky.

Il est à noter que l'on ne trouve des taux aussi élevés que dans l'affection qui nous occupe.

Cette augmentation des phosphatases alcalines reflète l'activité ostéoblastique.

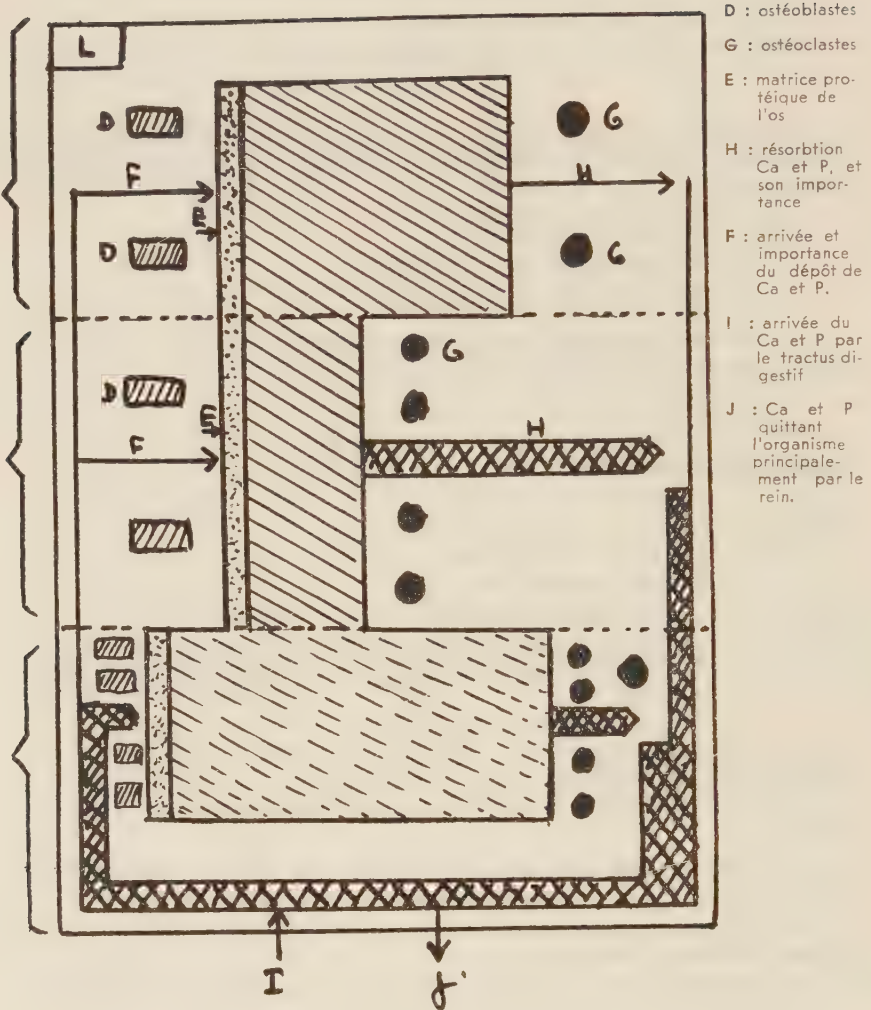
Ces modifications ont été schématisées par les classiques tableaux d'Albright (*figures A et B*).

Le rectangle périphérique représente les limites du corps, la partie centrale hachurée étant l'os.

Le schéma A est la représentation de la maladie de Paget sans complication.

Le schéma B est la représentation de la maladie de Paget après immobilisation. En effet, Albright a montré que lorsque l'on immobilisait les os atteints de lésions pagétiques le plus souvent pour fracture spontanée, il observait dans un bon nombre de cas une augmentation de la calcémie, parfois une hypercalciurie et une diminution de phosphatases.

L : sang circulant
 Ca : normal
 P : normal
 Ph. Alc. : élevées



SCHEMA A : Maladie de Paget sans complications.

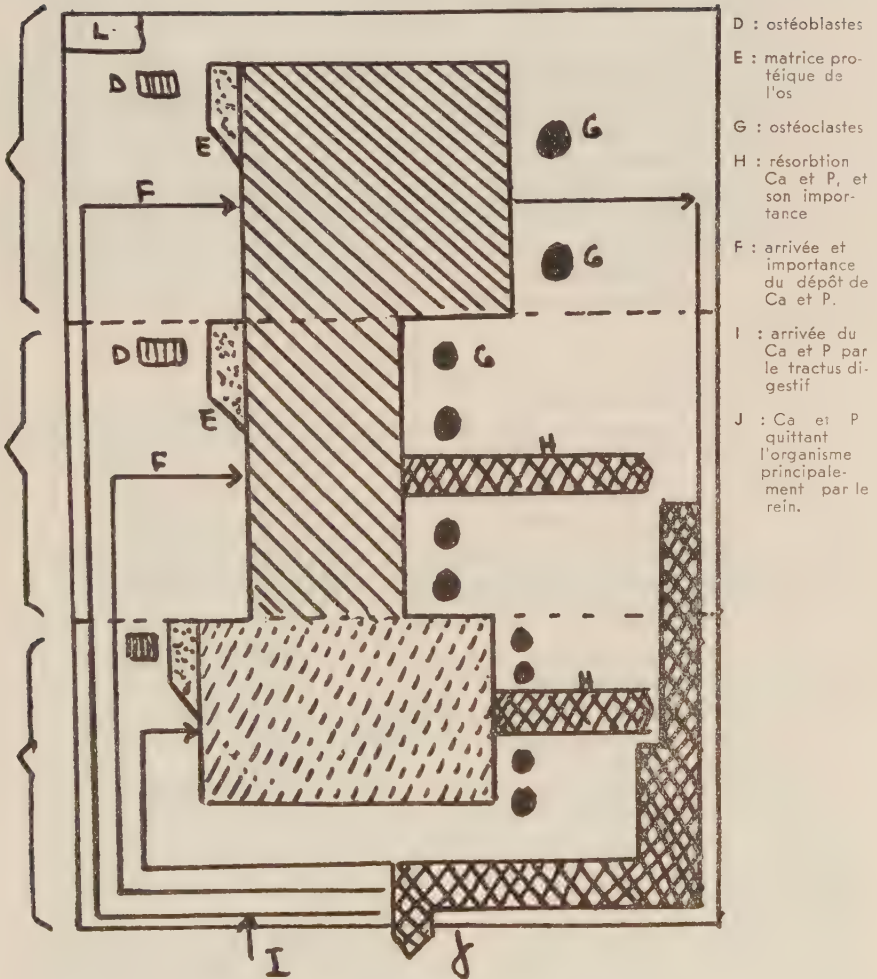
A gauche de l'os les ostéoblastes D sont placés le long de la matrice protéique de l'os E. La ligne F schématise l'arrivée et l'importance du dépôt de Ca et de P. A droite de l'os les ronds G indiquent les ostéoclastes. Les lignes H représentent la résorption du Ca et du P et son importance. Le trait I est l'indication de l'arrivée du Ca et du P par le tractus gastro-intestinal. Le trait J est le Ca et le P quittant l'organisme principalement par le rein.

Dans la zone moyenne, on peut noter la diminution de la masse osseuse, l'augmentation du nombre des ostéoclastes, d'où l'augmentation de la vitesse de résorption du Ca et P.

A l'étage inférieur, on voit l'effet des poussées et des tractions sur la masse osseuse, c'est-à-dire une augmentation du nombre des ostéoblastes et une augmentation de la vitesse du départ du Ca et du P. Cet os est de mauvaise qualité.

L'analyse du sérum sanguin schématisé par le rectangle L montrerait un taux de Ca normal, de P normal et très élevé de phosphatases alcalines.

L : sang circulant
 Ca : élevé
 P : élevé
 Ph. Alc. : augmentées



SCHEMA B : Maladie de Paget après immobilisation.

Les ostéoblastes D sont peu nombreux, hypoplasiques, ayant perdu le stimulus des poussées et des tractions par l'immobilisation. Il en résulte une diminution du dépôt du Ca et du P.

A l'étage inférieur, on ne note plus l'intense réparation osseuse, car l'os est immobilisé ; mais puisque la résorption osseuse continue il y a une diminution de la masse de l'os et il y a aussi une dangereuse augmentation du Ca et du P sanguin ainsi que du Ca et du P urinaire.

L'étude du sérum L montrera un taux de Ca et P élevé. Le taux des phosphatases serait légèrement augmenté.

3 étages sont décrits :

- Etage supérieur : os normal.
- Etage moyen : destruction osseuse.
- Etage inférieur : destruction osseuse avec réparation compensatrice.
 - Les phosphatases acides sont normales.
 - La vitesse de sédimentation, normale à la première heure, très accélérée à la 24^e heure.
 - Le magnésium sérique est d'une interprétation délicate mais Poilleux et Sluczenski (1949) en auraient noté une nette diminution d'une façon constante pouvant atteindre 11 mg.
 - Le BW serait positif pour certains auteurs dans un cinquième ou un sixième des cas. Il semble que ce chiffre soit nettement exagéré, Poilleux et Sluczenski l'ont trouvé constamment négatif.

Des publications françaises récentes ont noté :

- Une lymphopénie.
- Une hypoprotidémie avec baisse des globulines et élévation du rapport sérine/globuline.

Albeaux-Fernet et ses collaborateurs ont étudié un groupe de malades dans ce sens, leurs études n'ont pas confirmé ces résultats.

— L'étude des lipides sanguins a montré une hyperlipémie avec élévation du cholestérol, principalement du cholestérol estérifié.

- Les troubles de la glycorégulation.

L'épreuve de la glycémie provoquée est toujours augmentée ce qui révèle un état paradiabétique.

— L'étude de l'élimination urinaire de dégradation des hormones génitales, montre une assez grande perturbation.

L'hyperœstrogénurie est très nette chez l'homme, atteignant 420 à 840 gamma, taux d'autant plus élevé que la maladie est en évolution.

Les 17 cétostéroïdes urinaires sont plus ou moins abaissés mais le plafond selon Poilleux et Sluczenski est dans tous les cas à la limite de l'infranormale.

Les modifications du taux de l'acide citrique du sérum (Kissin et Freeger) qui est normalement de 1,5 mg à 2,7 mg pour 100 cc. Dans 60 % des cas de maladie de Paget le taux est très élevé, dépassant 2,79 mg/100 et atteint parfois 3,4 mg (Le chiffre moyen du sujet témoin étant de 2 mg).

De ces travaux il ressort que l'élévation de l'acide citrique du sérum est un signe presque constant de la maladie de Paget.

Loyau étudiant le diagramme électrophorétique chez un groupe de malades atteints de la maladie de Paget a noté qu'en période d'hyperphosphatasémie, il existait une diminution des gammas globulines avec une élévation relative des alfa et des bêta globulines.

Ces constatations biologiques nous permettent d'opposer du point de vue humoral la maladie de Paget à l'ostéoporose sénile ou le Ca, le P et les phosphatases sont normales, et, à l'ostéoporose parathyroïdienne avec Ca élevé, P abaissé et phosphatases légèrement augmentées.

EVOLUTION

Elle est extrêmement lente, à telle enseigne que l'on peu dire qu'il s'agit plus d'une infirmité gênante que d'une maladie vraie. Nombre de malades succombent à une affection intercurrente et à un âge avancé.

Si plusieurs os peuvent être atteints d'emblée, il n'est pas rare que la maladie soit localisée à un seul os, à sa phase initiale. Peu à peu de nouvelles localisations se succèdent à intervalles réguliers, plus ou moins réguliers, et la maladie affecte une marche progressive ou procède par poussées successives parfois séparées par de nombreuses années de stabilisation.

L'existence de ces formes localisées à un seul os à leur phase initiale est d'une importance capitale car elle soulève le problème nosologique encore discuté des formes monoostéiques mais nous n'aborderons pas ce problème ici.

Anatomopathologie

— macroscopiquement.

1) *Les caractères majeurs.*

a) Atteinte polyostéotique : ce n'est pas une maladie osseuse généralisée mais une affection atteignant en règle plusieurs os, certains restant parfaitement normaux.

b) Atteinte segmentaire, l'os n'est pas atteint en totalité mais il s'agit d'une lésion segmentaire limitée à une partie du territoire et nettement séparée du reste de l'os sain.

c) L'atteinte prédomine sur les os de support. Dans l'ensemble l'os a un aspect évocateur :

Il est gros (la diaphyse peut doubler), plus léger que son volume semble l'indiquer, enfin il est très fragile.

A la coupe il est poreux avec élargissement des espaces médullaires et des canaux vasculaires donnant une impression de « meringue ».

Le périoste est épaissi et adhérent.

Selon la localisation on note que :

au niveau du crâne :

les lésions portent principalement sur la voûte et prédominent sur l'occipital,

l'atteinte est strictement unilatérale et là où l'épaisseur est normale d'un côté elle peut atteindre 4 cm du côté atteint.

De plus l'atteinte est en foyer et non diffuse, chaque foyer est représenté par une petite zone de la taille d'une lentille et est fortement vascularisée.

La base peut également présenter des altérations avec cyphose basilaire réalisant la convexobasie. Enfin les orifices peuvent souvent être diminués de diamètre.

au niveau du rachis :

Les vertèbres présentent des lésions du corps et des apophyses. L'épaississement transversal est le fait primordial. Cependant cet épaississement peut être global.

au niveau du bassin :

il se présente le plus souvent une atteinte diffuse. Le détroit supérieur présente souvent un aspect de « cœur de carte à jouer ».

fémurs et tibias :

L'altération porte le plus souvent seulement sur le tiers supérieur de la diaphyse. On reconnaît avec netteté l'épaississement caractéristique de la couche compacte et la réduction de la zone médullaire remplacée par du tissu osseux.

HISTOLOGIQUEMENT

La caractéristique majeure réside dans un bouleversement architectural réalisé par la succession hâtive et désordonnée des deux phases qui président à l'édification du tissu osseux normal. Il semble que tout soit dérégulé.

Le rythme des deux phases de résorption et d'opposition osseuse, leur force respective, la vitesse du processus, le déséquilibre jouant dans un espace osseux restreint, aboutissent à la juxtaposition d'éléments osseux d'âge différent sans rapport avec les lignes de force et d'ordination de l'os normal.

La rupture du rapport, qui régit les activités ostéoclastiques et ostéoblastiques, est à l'origine du développement de zones poreuses et de zones condensées souvent réunies dans le secteur voisin du même os.

La résorption ostéoclastique, phénomène initial du Paget, procède par attaques, auxquelles succèdent après un temps variable des périodes d'opposition osseuse ostéoblastique ; mais tout se passe comme si l'élément étiologique du processus résorptif demeurait acif, la succession des deux phases de destruction et de réparation va se répéter à maintes reprises dans le même secteur. Ainsi s'édifie le « tissu en mosaïque ». Les modifications de la moelle osseuse sont en corrélation certaine avec celles du tissu osseux.

Les vaisseaux sanguins sont généralement congestionnés ; ils contiennent souvent des images de stases et peuvent même ne contenir que du plasma.

CHAPITRE II

TRAITEMENT

Etudions maintenant les différents traitements qui ont été proposés.

LES TRAITEMENTS ETIOLOGIQUES.

Lannelongue et Fournier qui évoquent la possibilité d'une origine syphilitique dans la maladie de Paget essayent un traitement spécifique.

Iodure de potassium et de mercure sont employés, sans obtenir de résultats appréciables.

De même Gaucher et Ménétrier reprennent le mercure, sans plus de résultats.

Lannelongue et Dufour essayent l'Arsenic. Lannelongue prétend avoir amélioré 4/10^e des pagétiques.

De nos jours ces traitements sont reconnus inefficaces.

D'autres ont également préconisé l'administration de métaux lourds, tel que le Bismuth par voie parentérale, qui se fixerait sur l'os, sans résultat, d'ailleurs.

LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.

Le plus classique est le traitement recalcifiant.

Delmes, Marcalet, Lerichen ont essayé une fixation du calcium, injecté sous forme de gluconate de calcium, associé à une hypervitaminothérapie D. Elle aurait amélioré des lésions pagétiques, calmé les douleurs, les os seraient plus calcifiés.

Marcel Lublé, Boulin, Escalier, au contraire n'ont constaté aucune amélioration par cette thérapeutique.

Des auteurs américains ont essayé de hautes doses de vitamines A et D avec un régime spécial (tomates) et des injections de calcium, sous forme de lactate. Les résultats ne sont pas meilleurs que précédemment.

Les ultra-violets ont été employés avec sensiblement les mêmes résultats que la vitamine D.

Certains auteurs ont préconisé la radiothérapie pénétrante, d'autres la radiothérapie semi-pénétrante sur les os douloureux, mais, outre les difficultés techniques qu'elles représentent, en cas de polyostéopathie, ces résultats sont très inconstants.

On a pu adjoindre l'ionisation calcique trans-cerebro-médullaire et les rayons ultra-violets, sans obtenir de résultats plus concluants.

Cependant notons qu'elle a été quelquefois favorable sur les manifestations douloureuses de la maladie.

Helfet a préconisé le traitement d'Acétate d'Aluminium, additionné de sirop et de miel. Son but : précipiter les phosphates dans le tube digestif sous forme de phosphates d'aluminium.

Maurel préconise dans la même idée, un traitement par l'oxiferris-corbone sodique. Ces deux traitements sont rapidement abandonnés.

Certains auteurs considérant la constance des troubles du métabolisme des protides essayent un traitement par injections d'acides aminés et obtiennent parfois un effet sédatif sur les manifestations douloureuses.

L'Aspirine à doses suffisantes, associée pour augmenter sa tolérance

aux topiques gastriques, permet certes de franchir la période évolutive douloureuse de la maladie, mais n'apporte pas de traitement efficace.

Les ultra-sons sont également utilisés avec succès contre les phénomènes douloureux, mais là encore, comme l'aspirine, ils n'apportent qu'un traitement purement symptomatique.

TRAITEMENTS CHIRURGICAUX.

Certains auteurs tentent la Parathyroïdectomie. Il n'y a jamais eu de Paget avec adénome parathyroïdien et les cas publiés surtout à Vienne autrefois, semblent être des maladies de Recklinghausen. A cette époque certaines confusions régnaient encore dans l'école allemande. Ce traitement fut rapidement abandonné. D'autant plus que la calcémie est toujours normale ou peu élevée.

A côté est proposé :

- le corset orthopédique dans le cas de tassement vertébral.
 - la contention plâtrée, en cas de fractures.
 - l'ostéotomie de redressement.
- ils sont liés aux complications.
- également des incisions périostées ou des trépanations sur les localisations douloureuses.

Ces traitements ne sont que symptomatiques. Ils sont difficiles et délicats, en raison de la fragilité de l'os pagétique.

LES CURES THERMALES.

sont également préconisées :

- Eaux sulfureuses d'Aix-les-Bains.
- Les boues thermo-végéto-minérales de Dax.

Associées à la balnéothérapie chlorurée sodique, elles produisent une sédation notable des douleurs, agissent sur l'état général et le métabolisme calcique. Elles peuvent retarder l'évolution de la maladie en stoppant les déformations osseuses, mais en fait, elles ne sont que palliatives.

LES TRAITEMENTS HORMONAUX.

Snapper et Corryn essayent l'hormonothérapie et l'opothérapie parathyroïdienne.

Snapper et Lilly injectent un centimètre cube de parathormone. La calcémie n'augmenterait pas, la douleur par contre diminuerait.

Von Maele signale des résultats identiques en injectant de l'A.T. 10.

En contraste certains auteurs préconisent un régime sans phosphore, destiné à freiner l'incitation parathyroïdienne. Les résultats sont décevants.

Bermann traite par des injections d'hormones cortico-surrénales associées à du calcium, 18 cas de maladie de Paget.

Dans 16 cas, il aurait obtenu une diminution des douleurs et une reprise du travail manuel.

En 1951, Watson obtient un succès dans 9 cas traités par l'association d'extraits totaux de cortine et de Docca. De cette association empirique, il semble à l'auteur, que ce soit surtout les extraits totaux qui agissent (*American journal of medicine*).

La même année Wbeiglbock traite un homme de 60 ans atteint de Paget.

Dans un premier temps il institue un traitement par l'Urétrane dans le but de freiner les ostéoblastes.

Dans un 2^e temps, il institue un traitement par les œstrogènes qui ne donnerait aucun résultat, mais qui aurait l'inconvénient de créer chez le malade une gynécomastie.

Dans un 3^e temps, il essaie les androgènes. Ceux-ci entraînent une amélioration subjective sans transformations objectives des lésions.

Enfin en utilisant l'A.C.T.H. sous forme d'implantation de glande fraîche d'hypophyse (méthode de Fenniger) il obtiendrait une amélioration : les signes subjectifs disparaissent rapidement, le taux des phosphatases alcalines s'abaissent.

Wbeiglbock présente également un cas de Paget localisé aux extrémités supérieures du fémur, traité par l'A.C.T.H. Il obtiendrait une amélioration subjective et objective.

De même Clotten, Neugerbauer obtiennent des améliorations par un traitement à l'A.C.T.H.

Madame Folk propose la cortisone (*Wisconsin medical journal* 1952), mais elle pense qu'elle agit sur le seul élément douloureux.

Schrage présente le cas d'une femme de 69 ans, présentant une maladie de Paget avancée (9 fractures, convexio-basie, cyphose dorsale importante).

Chez cette femme il institue un traitement : 25 milligrammes par jour d'androgènes.

Quatre semaines de ce traitement entraînent une nette amélioration par une diminution des douleurs et de la fatigabilité et la possibilité de marcher. A la radiographie, il n'y a pas de modification de la trame osseuse mais une diminution du volume global de l'os.

Le traitement est interrompu du fait de l'apparition de violentes céphalées.

Cette interruption entraîne la réapparition des douleurs osseuses.

La reprise du traitement amène au bout de 9 semaines une stabilisation satisfaisante.

On poursuit le traitement à la dose d'entretien de 5 mg par jour de méthyltestostérone perlingual, ce qui maintient l'amélioration, sans faire apparaître de signes de virilisation.

Ainsi ce traitement hormonal entraîne une stabilisation radiologique et fonctionnelle, ceci bien que le traitement soit institué lorsque le malade a 9 traits de fractures.

Au total Schrage conclut que vraisemblablement la fonction androgénique des surrénales est déterminante dans la production de l'interruption de la maladie.

Shermann publie l'observation d'une femme de 48 ans dont plusieurs os sont atteints de lésions pagétiques, avec processus destructif marqué. A ces signes s'associent une ostéoporose post-ménopausique.

L'administration massive d'œstrogènes est presque immédiatement suivie d'une rémission des symptômes cliniques et par une véritable reconstruction osseuse.

L'arrêt du traitement œstrogénique est suivi de poussées douloureuses. La reprise des œstrogènes entraîne une amélioration.

Ainsi pendant plus de 2 ans la malade reçoit une dose quotidienne de benzoate d'œstradiol, allant de 2.000 à 10.000 unités avec maintien de l'amélioration.

CHAPITRE III

Selon Albright nous préconisons un traitement à base d'œstrogènes et d'androgènes.

Parmi les différents œstrogènes que la pharmacologie nous propose, nous avons choisi les œstrogènes de synthèse évitant ainsi au malade la pénible obligation de la piqûre répétée.

Parmi ceux-ci nous avons choisi le DI-HYDROXY-DIPHENYL-HEXA-DIENE ou DIENOESTROL, parce qu'il nous semblait être le plus actif des œstrogènes de synthèse à administrer par voie buccale et parce qu'il est dénué de toute toxicité et enfin parce qu'il exerce une activité relativement faible au niveau des récepteurs œstrogéniques, ne donnant ni hémorragies utérines chez la femme, ni hypertrophie mammaire chez l'homme.

Parmi les androgènes, nous avons choisi le METHYL-ANDROSTENEDIOL, que nous administrerons par voie buccale. Il semble être l'androgène présentant le plus de sécurité.

POSOLOGIE

DIENOESTROL : 1 à 5 milligrammes par jour
20 jours par mois.

METHYL-ANDROSTENEDIOL : 25 milligrammes par jour
20 jours par mois.

Nous suivrons l'évolution de la maladie sur les critères cliniques, radiologiques, et surtout biologiques.

Rappelons qu'il s'agit d'une maladie évoluant par poussées successives, entrecoupées de périodes de rémission et qu'il ne faudrait pas prendre une période d'accalmie pour une amélioration.

Aussi n'attacherons-nous d'importance qu'à une amélioration constante et longtemps maintenue.

CLINIQUEMENT

Nous rechercherons une amélioration de l'état général se traduisant par :

- une plus grande vitalité,
- une reprise de poids,
- la possibilité de mener une vie active.

une atténuation des douleurs, en sachant cependant que les douleurs n'obéissent pas toujours au traitement. Nous y reviendrons.

L'examen clinique recherchera : une stabilisation des lésions, tant par la mensuration des différents segments osseux touchés, que par l'appréciation de l'augmentation de la chaleur locale et aux membres inférieurs de l'indice oscillométrique.

On ne manquera jamais de faire :

— *un bilan cardio-vasculaire* complet, à la recherche principalement de signes d'insuffisance cardiaque, car on sait que celle-ci peut survenir, traduisant, soit un athérome ou une sclérose des valvules mitrales, soit l'impossibilité pour le muscle cardiaque de fournir à l'augmentation du débit circulatoire lié à l'augmentation de la vascularisation au niveau des os touchés.

— *un bilan rénal*, car nous savons que la lithiase rénale est fréquente chez ces malades. Nous y penserons devant toute douleur lombaire et nous pratiquerons une urographie intra-veineuse.

— *un bilan osseux* à la recherche de fractures spontanées, de nécrose osseuse, de dégénérescence sarcomateuse surtout, car si elle n'est pas fréquente, elle doit quand même être recherchée systématiquement.

— *un bilan neurologique*, à la recherche :

de signes de compression médullaire,

de trouble de l'audition,

d'atteinte du nerf optique ou de la rétine,

de trouble olfactif,

voir d'hydrocéphalie, laquelle est liée à un rétrécissement du trou occipital.

Enfin, on ne manquera jamais de rechercher des signes d'intolérance au niveau des récepteurs œstrogéniques :

Hémorragie utérine et l'on pratiquera toujours un examen gynécologique complet, éliminant une affection intercurrente.

On recherchera une pigmentation cutanée au niveau des seins.
une tension douloureuse des seins ou une gynécomastie.

RADIOLOGIQUEMENT

Il ne faudra guère s'attendre à des modifications de la structure osseuse.

On recherchera bien entendu de nouvelles localisations.

Et mieux que la clinique la radiologie permettra de découvrir les complications au niveau des os.

BIOLOGIQUEMENT

La surveillance prend ici toute sa valeur et permet d'apprécier l'évolutivité de la maladie.

La calcémie se maintient, dans les formes non compliquées aux alentours de la normale.

Mais nous surveillerons particulièrement la calciurie, car nous savons qu'une forte calciurie peut entraîner une lithiase. Et ceci particulièrement si le malade est alité, l'élimination du calcium étant beaucoup plus importante.

Mais en fait, la première place revient à la surveillance des phosphatases alcalines : seul élément qui permette vraiment de suivre l'évolutivité de la maladie.

Si on admet avec Albright, que la quantité des phosphatases alcalines est l'expression directe de la quantité des ostéoblastes et de leur activité, la baisse des phosphatases traduit leur inactivation, donc elle mesure l'amélioration de la maladie.

INCONVENIENTS DE CETTE METHODE.

Ils sont dus à l'emploi prolongé des œstrogènes.

Chez la femme :

La possibilité, sur un utérus restant, d'hémorragies utérines, retour de règles qui entraîne souvent chez la malade l'appréhension de la lésion cancéreuse.

La possibilité de la survenue d'une certaine congestion des seins.

Chez l'homme :

Cette thérapeutique œstrogénique peut entraîner une certaine pigmentation cutanée, localisée principalement au niveau du scrotum et des seins. Ceux-ci peuvent également présenter une tension douloureuse du mamelon, voire une gynécomastie. De même cette thérapeutique œstrogénique peut influencer la puissance génitale.

Ces inconvénients, liés à une thérapeutique œstrogénique prolongée, sont exceptionnels avec les doses de diénoestrol que nous employons. De plus ils sont en majeure partie atténués, par la thérapeutique androgénique associée.

De toute façon, cette thérapeutique, si elle ne réalise peut-être pas un traitement idéal, semble bien être celle qui donne les meilleurs résultats, si l'on se réfère aux travaux d'Albright. En effet, elle entraîne une diminution des phosphatases alcalines et nous avons vu plus haut la valeur qu'il fallait attacher à cette baisse.

Cependant si cette thérapeutique stoppe l'évolution de la maladie, elle n'agit pas toujours sur l'élément douloureux. Et aussi, loin de rejeter les thérapeutiques symptomatiques, nous nous en servons pour atténuer les phénomènes douloureux, et nous nous adresserons, aux antalgiques, aux ultra-sons, à la crénothérapie.

CHAPITRE IV

OBSERVATION N° 1

Madame Le S. Alice, 62 ans est suivie depuis mars 1948 dans le Service de Monsieur le Docteur Albeaux-Fernet pour maladie osseuse de Paget à localisation crânienne.

En Mars 1948, la malade présente, et cela depuis environ 6 mois,

— des céphalées rebelles

— des troubles de l'audition, se traduisant par une hypo-acoustie progressive.

L'examen révéla des lésions évocatrices de Paget.

Le crâne est volumineux, arrondi, irrégulier, avec augmentation de volume du front, saillie des bosses pariétales et des arcades sus-orbitaires. Le tour de tête est de 64 centimètres.

La face est normale, le cou raccourci, la tête enfoncée dans les épaules.

Le thorax est globuleux.

Il n'y a pas de modification apparente des membres inférieurs, des membres supérieurs, du bassin.

Il s'agit, en outre, d'une malade castrée depuis 1935, pour fibrome et qui présente de nombreuses « bouffées de chaleur ».

L'examen cardio-vasculaire montre :

— un cœur régulier et bien frappé

— une T.A. à 16/8

— des artères temporales sinueuses et battantes.

Le reste de l'examen, tant au point de vue pulmonaire, que digestif, que neurologique, est négatif.

L'examen radiologique :

L'atteinte est essentiellement localisée au crâne, avec de petites touches localisées de décalcification sporadique, au niveau de la voûte, avec augmentation de volume.

— un aspect ouaté grossièrement « mangé aux mites ».

— une disparition du double contour.

— un aplatissement des 3 étages crâniens.

— convexio-basie enfin.

Le reste du squelette est strictement normal.

Biologiquement

Le B.W. est négatif,

L'urée à 0,42 grammes pour mille,

La glycémie à 0,98 grammes,

Le cholestérol à 1,60 grammes,

La calcémie à 99 milligrammes,

La phosphorémie à 47 milligrammes,

les phosphatases alcalines à 32 UB,

La réaction de Salkowitch est normale,

La numération globulaire-formule sanguine est normale si ce n'est une légère tendance à la lymphopénie.

Nous instituons un traitement par :

Dienœstrol : 3 milligrammes par jour.

Méthyl-androsténédior : 25 milligrammes par jour, ceci 20 jours par mois.

Cette malade a été suivie pendant 6 ans.

Cliniquement : les céphalées se sont atténuées.

il n'est pas apparu de nouvelles localisations douloureuses.

le tour de tête s'est maintenu à 64 centimètres.

l'hypo-accousie ne s'est pas modifiée.

l'état général s'est maintenu excellent.

Il n'y a jamais eu d'ébauche de complications.

Radiologiquement :

les lésions ne se sont pas modifiées, mais elles n'ont pas évolué.

il n'y a pas eu de nouvelles localisations osseuses radiologiquement décelables.

Biologiquement :

Les taux de calcium et de phosphore sanguins se sont toujours maintenus aux alentours de la normale.

Le taux des phosphatases alcalines, s'il n'est pas revenu à la normale, s'est abaissé régulièrement, malgré un petit clocher, au cours de la 2^e année du traitement, clocher n'atteignant du reste pas le taux initial. Le dernier résultat que nous possédons s'élève à 15 U.B. (au 10/11/1954).

OBSERVATION N° II

Madame QUEN... Cécile, âgée de 70 ans, consulte pour la première fois dans le Service en Février 1953.

Envoyée par son médecin pour maladie osseuse de Paget.

Le début clinique des troubles remonte au printemps 1952, se traduisant par l'apparition de douleurs au niveau du genou droit.

Les douleurs d'abord peu marquées s'intensifient au cours de l'été 1952 pour devenir rapidement intolérables.

En Octobre 1952, la malade consulte son médecin, qui fait pratiquer une radio du genou révélant une anomalie de la structure osseuse. La malade est adressée alors au Docteur Lièvre, qui porte le diagnostic de maladie osseuse de Paget, et institue un traitement par l'IRGAPYRINE, d'abord en suppositoires, puis en injections intramusculaires, traitement associé à l'infiltration novocaïnique du genou droit.

Il n'obtient aucune amélioration.

Devant cet échec, il nous confie sa malade.

L'interrogatoire nous apprend, que cette malade souffre beaucoup moins au repos mais au moindre effort la douleur revient, intense.

Localement

Le genou droit est beaucoup plus volumineux que le gauche (39 cm

à droite, contre 35 cm à gauche, au bord supérieur de la rotule). Il est le siège d'un œdème pâle mais chaud ne prenant pas le godet.

On note quelques dilatations variqueuses à la face antérieure de la rotule et des varices plus importantes au niveau de la jambe droite qu'au niveau de la jambe gauche.

Les tibias sont incurvés avec concavité interne.

Le reste du squelette ne paraît pas atteint, en particulier le crâne est de volume normal. Il n'y a pas de signe du chapeau.

La face est respectée.

Le thorax semble normal.

Le bassin est large.

L'examen général ne révèle aucun symptôme alarmant.

Le cœur est régulier, il n'y a pas de bruits anormaux.

La T.A. est à 15/9.

Poumons, abdomen, système nerveux : R.A.S.

On note cependant une surdité évoluant depuis une dizaine d'années.

Une chute des dents ayant débuté il y a 20 ans.

L'EXAMEN RADIOLOGIQUE DU SQUELETTE

Au niveau du CRANE

il existe un léger épaississement du frontal et de l'occipital. Mais il n'y a pas d'aspect pagétoïde.

Au niveau des VERTEBRES

Ostéophytose minime de la colonne dorsale.

La colonne lombaire présente également des ostéophytes, mais là encore il n'y a pas d'aspect pagétoïde.

Au niveau des MEMBRES INFÉRIEURS

FEMUR :

Le gauche est normal.

Le droit : les deux tiers inférieurs de la corticale sont très épaissis, avec un aspect feuilleté, multistratifié de la corticale sans flou. On note également une diminution de calibre du canal médullaire. Il n'y a pas de réaction périostée. Le condyle fémoral est hypertrophié et déformé avec des images de raréfactions osseuses d'aspect floconneux.

Les *TIBIAS* sont normaux.

Les PERONES :

A gauche, aspect feuilleté très net avec épaississement. Il existe également une légère diminution de la transparence, mais netteté de la trabéculatation.

Au niveau des MEMBRES SUPÉRIEURS

Il n'y a pas de lésions osseuses.

Au total les lésions sont localisées aux :

— Fémur droit.

— Péroné gauche.

BIOLOGIQUEMENT

Le B.W. est négatif.

L'urée à 0,30 grammes par litres.

La glycémie à 1,02 grammes

Les protides sanguins à 75 g/l

La calcémie à 101 milligrammes

La phosphorémie à 31 milligrammes

Les phosphatases alcalines à 26 U.B.

La réaction de Salkowitch est normale.

L'étude de l'indice oscillométrique : montre une diminution de l'I.O. du côté droit, au tiers supérieur de la jambe.

L'examen labyrinthique ne montre aucune anomalie tant spontanée que provoquée.

La surdité est du type « oreille moyenne » avec sclérose des tympanes.

Au total, la clinique, la radiologie, la biologie permettent de poser le diagnostic de maladie de Paget.

On institue alors un traitement par

Diencestrol : 5 milligrammes par jour

Méthyl-androsténédior : 25 milligrammes par jour, ceci 20 jours par mois.

On préconise en outre des séances d'ultra-sons sur le péroné gauche et le genou droit.

Nous avons suivi cette malade pendant plus de 4 ans.

CLINIQUEMENT

La malade a repris une vie active. Elle ne souffre ni de son péroné gauche ni de son genou droit.

Il n'y a pas eu de nouvelles localisations.

Les lésions se sont stabilisées. L'audition ne s'est pas améliorée.

Il n'y a jamais eu d'ébauche de complications.

RADIOLOGIQUEMENT

Les lésions osseuses n'ont pas évolué et sont restées identiques à ce qu'elles étaient lors de premier examen.

Il n'y a pas eu de signes radiologiques de complications, ni de traduction radiologique évoquant une nouvelle localisation.

BIOLOGIQUEMENT

La calcémie, la phosphorémie, la réaction de Salkowitch se sont toujours maintenues à des taux voisins de la normale.

Les protides sanguins ont également été toujours normaux.

Les phosphatases alcalines ne sont pas revenues à la normale mais elles ont régulièrement baissé. En Juillet 1957 elles étaient à 18 U.B.

Au total on peut noter qu'il n'y a jamais eu de poussée sévère, qu'il n'y a pas eu d'éléments douloureux très sévères et que les phosphatases alcalines en baissant ne témoignent pas d'une évolution défavorable.

OBSERVATION N° III

Monsieur COR... Eugène, 39 ans, est suivi dans le Service depuis 1953 pour maladie osseuse de Paget, localisée au bassin, au tibia gauche.

Le début des troubles remonte au printemps 1952, se traduisant par :

Des douleurs d'abord vagues qui sont devenues rapidement intenses, atteignant principalement les membres inférieurs, prédominant à la jambe gauche, s'exagérant à l'effort, mais persistant d'une façon continue.

Une asthénie d'installation également progressive.

En mai 1953, en raison de ces deux symptômes, le malade, manoeuvre à la S.N.C.F. est obligé d'arrêter son travail.

Parmi ses antécédents, on retrouve :

Une arthralgie de la tibio-tarsienne droite avec fièvre, en 1941. Cette arthralgie fut guérie par la salicylothérapie.

En 1951, un traumatisme du tibia gauche, auquel le malade, par la suite, a attribué ses douleurs.

L'examen décèle alors :

Une tuméfaction du tiers moyen du tibia gauche, non douloureuse, sans signes inflammatoires.

Il n'existe pas d'autre tuméfaction sur le squelette palpable. Cette tuméfaction avait été notée quelques mois auparavant par le médecin de la S.N.C.F.

Il n'y a pas à cette époque de signes urinaires ni polyurie, ni dysurie, ni pyurie.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

Il n'y a pas de signes d'hypervascularisation au niveau de la jambe gauche.

RADIOLOGIQUEMENT

Au niveau du tibia on notait un aspect falciforme du tiers moyen du tibia qui paraît soufflé. Il existe une zone claire, régulière, entourée d'un trait sombre, doublant le périoste et d'aspect feuilleté.

Par ailleurs, on notait une accentuation de la trame osseuse extrêmement marquée par endroit, avec trame irrégulière.

Au niveau du bassin, on note un aspect ouaté avec corticale épaissie atypique.

On ne note nulle part de réaction périostique, aucun signe de fracture.

BIOLOGIQUEMENT

Le B.W. est négatif.

L'urée à 0,31 grammes par litre

La glycémie à 0,94 grammes par litre

Les protides sanguins 78 grammes par litre

La calcémie à 92 milligrammes

La phosphorémie à 45 milligrammes

Les phosphatases alcalines à 30 U.B.

Une calciurie importante à 560 milligrammes par litre, avec réaction de Salkowitch positive à +++

Une phosphaturie à 2,10 grammes par litre

Une biopsie osseuse pratiquée le 30 Juin 1953, à la face antero-interne du tibia et portant sur la corticale et sur la médullaire montrait :

Les spicules osseux sont séparés par une moëlle fibrinoïde et d'évolution souvent scléreuse. Les images ne sont que d'une ostéite fibreuse, sans image bien spécifique, sans aspect en particulier de plasmocytose, de granulome éosinophile.....

Devant de tels signes on pense à la maladie osseuse de Paget.

On institue un traitement par :

Dienœstrol : 4 milligrammes par jour

20 jours par mois.

Méthyl-androsténédior : 25 milligrammes,

Et nous suivons régulièrement ce malade.

L'amélioration se fait progressivement, les douleurs s'atténuent, peu à peu le malade reprend une vie active.

Le taux des phosphatases alcalines, si au mois de Février on note une légère augmentation à 32 U.B., baissent progressivement pour atteindre en Septembre 1954 25 U.B.

en Février 1955 23 U.B.

en Mai 1955 22 U.B.

La calcémie se maintient dans des taux normaux.

Cependant en Septembre 1955 apparition de douleurs mammaires assez violentes qui ont entraîné une diminution de la dose de dienœstrol, laquelle a été ramenée à 2 milligrammes.

Les phosphatases alcalines sont à 20 U.B.

En Janvier 1956, alors que la réaction mammaire a disparu, apparaissent des douleurs lombaires très intenses, principalement du côté gauche, sans irradiation évocatrice, mais avec évacuation de sable dans les urines.

On s'est posé le problème d'une cause lithiasique ou d'une cause vertébrale. Les urographies intra-veineuses n'ont rien montré d'anormal de même que les clichés vertébraux.

Depuis cette époque les douleurs lombaires apparaissent et disparaissent par intermitence.

La dernière fois que nous avons vu ce malade (Avril 1953) l'état clinique était satisfaisant. Il a repris son travail à condition cependant d'être assis. Il n'a que peu de douleurs, l'asthénie a disparu.

Le bilan biologique montre :

une calcémie à 99 mg

une phosphorémie à 42 mg

des phosphatases alcalines à 13 U.B.

Une réaction de Salkowitch normale.

OBSERVATION N° IV

Madame SIM... Jeanine, 56 ans, vient consulter dans le Service, en Octobre 1951, pour un ensemble de signes évocateurs.

Céphalée, ou plus exactement douleurs osseuses crâniennes à siège frontal, sourdes, s'exacerbant en crises paroxystiques.

D'autre part, depuis un an la malade a été frappée par le fait que son

crâne augmentait de volume ; fait noté par son entourage et surtout par le fait que ses chapeaux deviennent trop petits.

Son tour de tête ayant augmenté de 4 centimètres en un an passant de 56 cm à 60 cm.

Parmi les antécédents, on retrouve deux chutes. L'une en 1948, l'autre en 1950. Ces chutes ont entraîné de fortes contusions crâniennes avec hématome. D'après notre malade, les manifestations douloureuses crâniennes sont apparues à la suite de ces chutes et principalement lors de la seconde.

A l'examen on est frappé par l'augmentation de volume du crâne. Augmentation assez notable. Il est massif et saillant, contrastant avec la face qui garde son intégrité, donnant au visage un aspect triangulaire.

Au niveau de la colonne vertébrale, on note une cyphose droite.

Au niveau des membres supérieurs, il n'existe pas de déformation, de même qu'aux membres inférieurs.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

La T.A. est à 15/8.

Il n'y a ni troubles pulmonaires, ni troubles rénaux, ni troubles digestifs.

L'examen neurologique est normal, il existe cependant une hypoaccousie du côté gauche. Il n'y a pas de troubles visuels.

La malade est ménoposée depuis l'âge de 48 ans.

RADIOLOGIQUEMENT

Au niveau du crâne :

— épaississement de la voûte du crâne qui est parsemé de taches rugueuses d'aspect « ouaté ».

— Convexio-basie.

— Intégrité du massif facial.

Au niveau du rachis et du bassin :

Début de décalcification au niveau des vertèbres avec léger tassement vertébral.

Images d'aspect « ouaté » au niveau des ailes iliaques.

Au niveau du fémur :

La clé de voûte des travées osseuses du col du fémur est très accentuée, surtout à droite. Il existe un certain flou de l'articulation coxofémorale.

BIOLOGIQUEMENT

Le B.W. est négatif.

L'urée à 0,35 gramme/litre

La glycémie à 1 gramme/litre

Les protides sanguins sont à 73 grammes/litre

La calcémie est à 88 milligrammes/litre

La phosphorémie à 32 milligrammes/litre

La calciurie est élevée à 210 milligrammes/litre.

Devant un tel tableau on porte le diagnostic de maladie osseuse de Paget et l'on institue un traitement par :

Dienœstrol : 4 milligrammes par jour

Méthyl-androsténédiol : 25 milligrammes par jour.

Ceci 20 jours par mois.

Nous avons suivi cette malade pendant six ans.

Les douleurs osseuses crâniennes se sont atténuées.

Le crâne n'a pas varié de volume, il se maintient à 60 cm.

Il n'y a pas eu de nouvelles localisations douloureuses.

L'hypoaccousie s'est maintenue mais elle n'a pas augmentée.

Il n'y a eu ni complications cardio-vasculaires, ni complications rénales, ni nouvelles complications nerveuses.

Du point de vue gynécologique, il n'y a eu ni hémorragie utérine, ni pigmentation des seins, ni tension douloureuse au niveau des glandes mammaires.

Parfait état général.

RADIOLOGIQUEMENT

S'il n'y a pas eu de modification au niveau des lésions pagétiques, il n'y a pas eu de nouvelle localisation. Il n'y a pas eu d'ébauche de complication, ni de fracture, ni d'ébauche de dégénérescence sarcomateuse.

BIOLOGIQUEMENT

Si les taux de calcium et de phosphore sanguins sont restés aux alentours de la normale, la calciurie est revenue à un taux normal.

Les phosphatases alcalines se sont régulièrement abaissées. Le dernier dosage qui soit en notre possession s'élève à 10 U.B.

Au total : baisse des phénomènes subjectifs, pas d'évolution de la maladie si l'on se fie au taux des phosphatases alcalines, voire même amélioration.

CONCLUSIONS

Dans notre Thèse, après une revue historique chronologique, un bref rappel clinique, radiologique et biologique, nous avons passé en revue successivement les différentes thérapeutiques étiologiques, symptomatiques, chirurgicales, crénothérapiques, qui ont été proposées. Nous en avons consigné les résultats.

Nous nous sommes plus étendus sur les différents traitements hormonaux.

Les échecs de Snapper et de Corryn avec l'hormonothérapie et l'opothérapie parathyroïdienne.

L'amélioration subjective qu'a obtenue Bermann avec l'injection d'hormones cortico-surréaliennes.

Même amélioration subjective pour Watson avec la cortine et la Docca et, pour Madame Folk avec la cortisone.

L'échec de Wheiglbock avec les œstrogènes, mais l'amélioration qu'il obtint avec l'A.C.T.H., tant sur le plan clinique, que biologique et radiologique.

De même l'amélioration qu'ont obtenue sur les trois plans, Clotten, Neugerbauer, Fragermauer, avec l'A.C.T.H.

L'amélioration tant clinique, que radiologique, que biologique, qu'a obtenue Schrage avec les androgènes.

Et enfin l'amélioration qu'a obtenue Shermann, avec les œstrogènes.

Dans un troisième chapitre nous avons préconisé un traitement associant :

DIENOESTROL 1 à 5 milligrammes par jour

METHYL-ANDROSTENEDIOL 25 milligrammes par jour.

et ceci pendant 20 jours par mois.

Nous conseillons au malade un régime bien équilibré en calcium et en phosphore.

Certes cette thérapeutique ne réalise peut-être pas le traitement idéal de la maladie de Paget, mais, en reprenant les travaux d'Albright et nos propres observations, il semble que ce soit le traitement qui donne les meilleurs résultats.

En effet le but recherché est la baisse des phosphatases alcalines, puisque l'on admet avec Albright que la quantité des phosphatases alcalines étant l'expression directe de la quantité des ostéoblastes et de leur activité, la baisse de ces phosphatases traduit donc l'inactivation des ostéoblastes et, de ce fait, une amélioration de la maladie.

Notons cependant que cette thérapeutique, si elle diminue l'activité ostéoblastique, n'agit pas toujours sur le seul élément douleur. Mais les thérapeutiques symptomatiques sont là pour compléter l'efficacité de ce traitement.

Nous avons sélectionné parmi un grand nombre, quatre observations de malades qui ont été suivis dans le Service de notre Maître, le Docteur Albeaux-Fernet, respectivement pendant 6 ans, 4 ans, 4 ans et 6 ans.

Ces malades ont reçu quotidiennement, 20 jours par mois :

3 mg, 5 mg, 4 mg, 4 mg de Dienœstrol

25 mg de Méthyl-androsténédior.

— *L'évolution clinique* a été favorable :

Du point de vue subjectif les douleurs se sont atténuées.

Il n'y a pas eu de nouvelles localisations cliniquement décelables.

Les lésions sont restées identiques à ce qu'elles étaient lors du premier examen.

Il n'y a eu ni complication cardio-vasculaire, ni complication nerveuse.

Un de nos malades a présenté, en cours de traitement, des douleurs lombaires, avec élimination de sable dans les urines, mais les urographies intra-veineuses n'ont rien montré d'anormal.

Il n'y a pas eu de fracture spontanée ni de dégénérescence sarcomateuse.

De plus, malgré cette thérapeutique œstrogénique prolongée, nous n'avons constaté, ni hémorragie utérine, ni gynécomastie. Cependant dans notre troisième observation, nous avons noté chez cet homme, à la deuxième année de traitement une tension douloureuse des seins qui a rapidement cédé à une baisse de la thérapeutique œstrogénique, celle-ci passant de 4 mg à 2 mg sans répercussion sur l'évolution de la maladie.

Enfin à l'heure actuelle ces malades mènent une vie active.

— *L'évolution radiologique* :

s'il n'y a eu aucune modification radiologiquement décelable au niveau des os atteints, il n'y a pas eu non plus d'aggravation, ni de nouvelle localisation.

— *L'évolution biologique* :

Le calcium et le phosphore sanguins se sont toujours maintenus aux alentours de la normale ;

Et nous avons assisté à une **baisse progressive des phosphatases alcalines**. Certes, celles-ci ne sont pas revenues à la normale, mais avec Albright nous disons que cette baisse traduit l'amélioration de la maladie, ou tout au moins une stabilisation de celle-ci.

Vu le Doyen
Pour le Doyen :
l'Assesseur,
JEAN VERNE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
JEAN SARRAILH.

Vu le Président de Thèse :
LUCIEN DE GENNES.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET, BELLOT, DANIEL, DERIBREUX, GELINET. Année Endocrinologique 1950. Masson Ed.
- ALBRIGHT, Reifenstein - Paget's disease (In parathyroid glands and metabolic bone disease 1948 P. 284).
- ALBRIGHT, Reifenstein : Osteogenese (In parathyroid glands and metabolic bone disease 1948 p. 135).
- ALBRIGHT, Reifenstein : Parathyroid glands and metabolic bone disease 1948 p. 154 (un cas de maladie de Paget avec ostéoporose post-ménopausique traité par diethylstilbœstrol et progestérone).
- ALBRIGHT, Reifenstein : Physiologie des glandes parathyroïdes (in parathyroid glands and metabolic bone disease 1948 p. 5).
- ALBRIGHT : Effets des hormones sur ostéogénèse chez l'homme 1947).
- ARMSTRONG, KNOWLTON. GRUZE : Action de l'œstradiol et du propionate de testostérone sur l'atrophie osseuse consécutive à l'immobilisation et sur les os normaux des rats adultes (Endocrinology 1945 vol. 36, p. 313).
- BADAD : Les hormones surrénaliennes contrôlent-elles l'absorption digestive des protides et la rétention azotée au cours de la croissance ? (Arch. Int. Physiol. Paris Déc. 1939 vol. 49 p. 407).
- BALEDANT : Maladie osseuse de Paget (Gazette Méd. de Picardie Mai 1939).
- BARTHELEMY Laurent : Maladie osseuse de Paget (Thèse de Marseille 1940).
- BANZET, DELARUE, ELBIM : Ostéite fibreuse déformante de Paget et sarcome (Presse médicale 1935 p. 1842).
- BOUTRIT Henri : La radiothérapie dans la maladie osseuse de Paget (Thèse de Paris 1948).
- BRAISTFORT : Maladie osseuse de Paget, sa fréquence, son diagnostic, ses complications (The british Journal of radiology vol. N° 128 année 1938).
- BROUM, STOYANOVA : Influence de la réserve alcaline sur la teneur en sodium et en potassium (C.R. soc. biol. 1931 vol. 2 p. 1511).
- BRULL : Recherches sur le métabolisme minéral. Grandeur des besoins d'entretien en Ca, P et Mg (Bul. Ac. Royal de Med. Belgique 1936 p. 444).
- CASTAIGNE et HOBULT : Aspects pseudo-tumoraux des maladies osseuses (Rev. du Praticien 11 Avril 1954 p. 1035).
- CAUCHOIX : Maladie de Paget (Précis de pathologie chirurgicale 1947 tome II p. 87).
- CHASTEL André : Ostéite déformante de Paget (Thèse de Paris 1909-1910).
- CHAVANY : Maladie de Paget et son traitement (Fiches médicales 1943).

- CHAUFFARD : Rôle de l'hypercholestérolémie (J. Méd. Franç. août 1937).
- CHRISTOPHE : Contributions cliniques à l'étude des troubles du métabolisme calcium (Communication à la Soc. Belge de chirurgie 1934).
- COLLIN, DROUET, WATRIN, FLORENTIN : Action histopathologique de l'hyperglycémie sur la glande pituitaire, la neurohypophyse, le tubercineum, les glandes salivaires, le thymus, le foie, la rate et les glandes surrénales (C.R. Soc. Biol. 1931 vol. 3 p. 64 et 66).
- COMMON, RUTLEDGE, HALE : Hormones génitales et équilibre minéral chez la poule domestique (Nature, London 1947 vol. 160).
- CRITCHLY : Paget's disease of the skull associated with a pituitary néoplasme (Proc. A. Soc. of Med. 1937 vol. 30 p. 843).
- DAMIENS : Ostéite fibro-géodique, pigmentation cutanée, précocité de croissance (Thèse de Paris 1941).
- DEBRUNNER : Sur l'emploi du perandrone dans les maladies osseuses (Schweiz Med. Woch. 27 oct. 1945 p. 947).
- FEVRE : Maladie de Paget (Ency. Med. Chirur. 1937).
- FRANGERMAUER : Traitement de la maladie de Paget par l'A.C.T.H. (Thèse de Paris 1955).
- GAAL : A propos du diagnostic différentiel des maladies de Paget et de Recklinghausen.
- GERSCHMAN : Parathyroïde et courbe hypercalcémique (C.R. soc. Biol. 1931 vol. 3 p. 494).
- GODFRAIN : Contribution à l'étude du métabolisme du magnésium (Thèse de Toulouse 1948).
- GUILLAUMIN : Sur les moyens d'étude courant des variations calciques de l'organisme (Extrait du Progrès Médical 17 Mars 1928).
- HAZARD : Action de l'ion calcium sur l'hypertension et l'hyperglycémie provoquée par l'ion potassium (C.R. Soc. Biol. 1936 vol. 132 p. 801).
- HUGET : Hormones sexuelles et système osseux (Ency. Med. Chirur. tome : glandes endocrines p. 10.029 A.I. 1946).
- HUSSLEIN : Question des maladies osseuses de Paget et Recklinghausen (Runs Boitnag zur Klinischen chirg. vol. 169).
- JAZINIRSKA, KRONTOWSKA : Influence du Ca sur la croissance et le métabolisme des tissus in vitro (C.R. soc. biol. 1930, vol. 1 p. 1182).
- JACQUET A., JACQUOT R., BERTRAND : Recherche sur l'assimilation du Ca et du P. Influence du potassium sur le métabolisme du Ca et du P.) (Bull. soc. chimie biol. janv.-mars 1944 p. 65).
- JONES, SKINOVARE : Phosphore minéral du sérum et activité de la phosphatase alcaline chez les rats hypophysectomisés (J. Biol. Clin. Fév. 1942 p. 935).
- KEINBOCK : Maladie de Paget (In Roentgendiagnostic des Knochen und Gelenkkranheiten 1941 p. 192 à 539).
- KOTZAREFF, LEUBA : Sur les modifications du rapport protéinique dans les tumeurs (C.R. Soc. Biol. 1930 p. 853 vol. 3).
- KUSAKABE, KUSANO : Influence des prolans sur la cholestérolémie et la calcémie (Fol. Endocrin. Japon 1936 vol. 12 p. 3).

- LABBE : Métabolisme du Ca et du P au cours de la maladie de Paget (C.R. Soc. Biol. 15 Avril 1932).
- LABBE, FABRYKANT : Métabolisme du P au cours de quelques maladies généralisées des os (C.R. Biol. 1931 vol. 3 p. 379).
- LANCE : Quelques notions récentes sur la maladie osseuse de Paget (Gazette des hôp. 27 Novembre 1937 p. 1513).
- LANGEREN, LESBONNETS : Disparition des douleurs dans un cas de maladie osseuse de Paget localisée au tibia à la suite d'intervention parathyroïdienne.
- LASSERE : Aspects vertébraux de la maladie de Paget (Presse Méd. 13 Nov. 1937).
- LERICHE : Physiologie osseuse.
- LAYANI, OLIVIER : Ostéosarcome et maladie osseuse de Paget (Presse Méd. 9 Mars 1946 p. 147).
- LIEVRE, LEPENNETIER : Ostéoporose circonscrite du crâne et céphalée d'effort (Soc. Méd. Hôp. Paris 10 Octobre 1947).
- LIEVRE : Ostéose parathyroïdienne et ostéopathie chronique (Sem. des Hôp. 22 Janv. 1948 p. 1761).
- LOYAU et DURPT : Maladie osseuse de Paget (Ency. Méd. Chirur. Os et articulations p. 14.026 P.).
- MANDEL : Maladie de Paget et athérome ; contribution à l'étude pathogénique (Thèse de Paris 1936).
- MOEHLIG : Maladie de Paget et ostéoporose ; similitude des 2 affections démontrée par les antécédents familiaux et la tolérance au glucose (Surg. Gynec. and obst. mai 1936 p. 815).
- NORMAN, MITTLER : Interaction de la vitamine D et des hormones sexuelles dans le métabolisme du Ca et du P chez les rats (Research dep. Californnia packing Corporation San Francisco 104 proc. of soc. for Exp. Biol. and Med. 1948 vol. 67).
- PARHON, DEREVICI : Variations de la calcémie, phosphorémie, kaliémie, glycémie sous l'influence du traitement thyroïdien thyroïdique des injections de parathormones ou du traitement combiné (C.R. Soc. Biol. 1931 vol. 2 p. 388).
- PAVIOT, GUICHARD, PLAUCHU, BADINAUD : Maladie de Paget et ostéose parathyroïdienne avec hyperplasie de l'apophyse, paraplégie en flexion par ramollissement des opto-striés ; la question du centre mésentéphalique régulateur du métabolisme du calcium (J. Méd. Lyon 5 Fév. 1936).
- POILLEUX SLUCZEWSKI : Aspects biologiques de certaines ostéopathies (Presse Méd. 6 Juil. 1949 p. 629).
- POILLEUX, SLUCZEWSKI : Contribution à l'étude de la maladie osseuse de Paget par le bilan humoral, métabolique et hormonal (Sem. des Hôp. 10 Mars 1949).
- RUMMERT : Ostéite déformante de Paget et diabète insipide (Fortschritte auf dem Gebiete de Röntgenstue 1934).
- SEGAL : Ostéite déformante de Paget et sarcome de l'humérus (Arch. Italiennes de chirur. 1928 p. 482, vol. XXII).

- SILBERBERG A., SILBERBERG R. : Nouvelles recherches concernant l'influence des œstrogènes sur le tissu osseux (A. m. J. Anat. Sept. 1941 p. 295).
- SIMONETTA : Maladie de Paget opérée de parathyroïdectomie ; considération sur le rapport de la maladie de Paget et l'ostéoporose circonscrite du crâne ainsi que sur les effets de l'ablation des parathyroïdes dans le Paget.
- SPEISER : Dégénérescence sarcomateuse de l'ostéite déformante (Arch. Fur. Klinich. Chirur. tome CXLI 1928 p. 274).
- SPRINGER : Contribution à l'étude de la maladie osseuse de Paget par le bilan humoral, métabolique et humoral.
- THOYER-ROZAT : Contribution à l'étude de la consolidation des lésions osseuses traumatiques et opératoires au cours de la maladie de Paget (Thèse de Paris 1940).
- WATSON : Traitement de la maladie de Paget par la cortico-surrénale (The Canad. Ped. ass. j. vol. XLI N° 6 p. 561).
- WOLF, GINGLINGER : Sur l'action ostéogène de l'androstérine (C.R. Soc. Biol. 1930 vol. 2 p. 1476).
- ZONDEK : Perturbations centrales du métabolisme calcique (Wien. Klinich. Wochensch. 1936 N° 42).



